














ARTÍCULO DE REVISIÓN

Compromiso, secuelas y rehabilitación del Sistema Nervioso Central debido a infección por Coronavirus, Sars-CoV-2 (Covid-19)

Compromise, sequelae and rehabilitation of the Central Nervous System due to infection by Coronavirus, Sars-CoV-2 (Covid-19)

¹  Luisa Fernanda Vásquez Fernández¹, ²  Iván Mauricio González Zambrano¹,
¹  Mónica Liliana Florián Rodríguez¹, ¹  Daniela Parra Correa¹,
¹  Ana María Rivera Ramos¹, ¹  Laura Ximena García Hernández¹,
¹  Juan Sebastián Labrador Jiménez¹, ¹  Laura Elizabeth McCormick Useche¹,
¹  Mariana Catalina Muñoz Rodríguez¹, ¹  Natalia Andrea Jaramillo Gómez¹,
¹  Lina Paola Guerrero Cardozo¹, ¹  Laura Natalia Flórez Puentes¹,
^{1,2}  María Catalina Gómez Guevara^{1,2}

RESUMEN

La infección por coronavirus Sars-CoV-2 desde su aparición en 2019, se ha manifestado con el compromiso multiorgánico y con la consecuente necesidad de un abordaje multidisciplinario que incluye a varios profesionales de la salud para la intervención aguda, la estabilización del paciente, la exploración neurológica y el proceso de rehabilitación. En conjunto las manifestaciones neurológicas, respiratorias y cardiovasculares son causa de discapacidad, alteración en la funcionalidad, de la participación y del entorno social en los pacientes con infección por Sars-CoV-2, por lo que requieren de una rehabilitación temprana como también de programas diseñados en torno a la pandemia y al compromiso neurológico, con el fin de prevenir complicaciones tempranas. Estas son razones por las que la presente revisión narrativa tiene como fin describir los principales compromisos del sistema nervioso central así como las secuelas neurológicas, basados en la búsqueda y referencia de diferentes tipos de artículos publicados hasta la fecha.

Palabras clave. Sistema Nervioso Central; rehabilitación; Covid-19; pandemia; ataque cerebrovascular; cefalea.

<http://dx.doi.org/10.28957/rcmfr.v30spa9>



ABSTRACT

The Sars-CoV-2 coronavirus infection since its appearance in 2019, has manifested itself with multi-organ commitment and with the consequent need for a multidisciplinary approach that includes several health professionals for acute intervention, patient stabilization, neurological examination and the rehabilitation process. Together, the neurological, respiratory and cardiovascular manifestations are the cause of disability, alteration in functionality, participation and the social environment in patients with Sars-CoV-2 infection, which is why they require early rehabilitation as well as programs designed around the pandemic and neurological compromise, with the aim of early complications. These are reasons why the present narrative review aims to describe the main compromises of the central nervous system

Autores:

¹Médica. Residente de tercer año, Servicio de Medicina Física y Rehabilitación, Clínica Universidad de la Sabana, Chía (Colombia).

²Médica. Residente de tercer año, Servicio de Medicina Física y Rehabilitación, Clínica Universidad de la Sabana, Chía (Colombia).

³Médica. Residente de segundo año, Servicio de Medicina Física y Rehabilitación, Clínica Universidad de la Sabana, Chía (Colombia).

⁴Médica. Residente de segundo año, Servicio de Medicina Física y Rehabilitación, Clínica Universidad de la Sabana, Chía (Colombia).

⁵Médica. Residente de primer año, Servicio de Medicina Física y Rehabilitación, Clínica Universidad de la Sabana, Chía (Colombia).

⁶Médica. Residente de primer año, Servicio de Medicina Física y Rehabilitación, Clínica Universidad de la Sabana, Chía (Colombia).

⁷Médico. Residente de primer año, Servicio de Medicina Física y Rehabilitación, Clínica Universidad de la Sabana, Chía (Colombia).

⁸Médica. Residente de tercer año, Servicio de Medicina Física y Rehabilitación, Clínica Universidad de la Sabana, Chía (Colombia).

⁹Médica. Residente de tercer año, Servicio de Medicina Física y Rehabilitación, Clínica Universidad de la Sabana, Chía (Colombia).

¹⁰Médica. Residente de segundo año, Servicio de Medicina Física y Rehabilitación, Clínica Universidad de la Sabana, Chía (Colombia).

¹¹Médica. Residente de segundo año, Servicio de Medicina Física y Rehabilitación, Clínica Universidad de la Sabana, Chía (Colombia).

¹²Médica. Residente de primer año, Servicio de Medicina Física y Rehabilitación, Clínica Universidad de la Sabana, Chía (Colombia).

¹³Médica. Directora del Programa de Medicina Física y Rehabilitación, Clínica Universidad de la Sabana, Chía (Colombia).

Correspondencia:

Luisa Fernanda Vásquez MD
luisavafe@unisabana.edu.co

Recibido:
05.08.20

Aceptado:
01.09.20

Publicación en línea:
01.09.20

Citación:

Vásquez Fernández LF, González Zambrano IM, Florián Rodríguez LM, Parra Correa P, Rivera Ramos A, García Hernández LX, et al. Compromiso, secuelas y rehabilitación del Sistema Nervioso Central debido a infección por Coronavirus, Sars-CoV-2 (Covid-19). Rev Col Med Fis Rehab 2020;30(Suplemento):107-129.

Conflictos de interés:

Ninguno declarado por los autores.

as well as the neurological sequelae, based on the search and reference of different types of articles published to date.

Keywords: Central Nervous System; Rehabilitation; Covid-19; Stroke; Pandemic; Headache.
<http://dx.doi.org/10.28957/rcmfr.v30spa9>



INTRODUCCIÓN

La situación actual a nivel mundial relacionada con la infección por coronavirus Sars-CoV-2 (Covid-19) ha presentado un crecimiento rápido y exponencial que ha generado un problema global en salud pública. Por las características de su propagación es declarada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como pandemia, y para su control se han creado y diseñado medidas de contención y mitigación del virus orientadas a disminuir el número de casos y la tasa de mortalidad. Los primeros casos descritos se presentaron en diciembre de 2019, los cuales reportaban una neumonía de carácter atípico en la provincia de Hubei, Wuhan (China), con un crecimiento exponencial que llevó al contagio masivo de toda la población. El origen del virus se consideró proveniente de un mercado de animales salvajes en dicha provincia, encontrándose correlación con el coronavirus del murciélago, sin embargo, también se ha documentado en mamíferos como el pangolín o el gato Civet, cuyo contagio pudo haber sido por transmisión fecal-oral y luego haberse transportado al mercado de dicha provincia^{1,2}.

El período de incubación del virus es entre 1 a 14 días. Las manifestaciones clínicas más prevalentes son fiebre, dolor osteomuscular generalizado y el compromiso del sistema respiratorio que debuta con tos seca, la cual dura aproximadamente de 2 a 3 días³. En cuanto al mecanismo de acción se ha descrito afinidad del virus por el receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2), la cual es predominante en el tracto respiratorio superior, lo que causa un síndrome respiratorio agudo severo asociado al virus (Sars-CoV-2); no obstante, pueden presentarse simultáneamente una gran variedad de manifestaciones clínicas que

comprometen otros sistemas, tales como el Sistema Nervioso Central (SNC) del cual se tratará en este artículo⁴.

El coronavirus tiene una cadena sencilla de ARN y pertenece a la familia *Coronaviridae* que incluye cuatro subtipos según su relación filogenética; los dos primeros, Alfacoronavirus y Betacoronavirus, se asocian con compromiso respiratorio en humanos y gastrointestinal en mamíferos. Por su parte, Gammacoronavirus y Deltacoronavirus afectan a las aves y a otros mamíferos. Previamente se han documentado infecciones por coronavirus, como el Síndrome Respiratorio de Medio Oriente (Mers-CoV) en el año 2012, y el Síndrome Respiratorio Agudo Severo (Sars-CoV) en 2002, los cuales, en conjunto con el actual Sars-CoV-2, comparten similitudes estructurales y desarrollan un compromiso importante de las vías respiratorias en humanos, condicionando cuadros de dificultad respiratoria severa con necesidad de asistencia ventilatoria².

La configuración estructural del virus presenta dos subunidades, S1 y S2, que son responsables de la unión con la membrana celular. La subunidad S1 está conformada por una terminación amino (S1-NTD) y una terminación carboxilo (S1-CTD), cuya estructura final contiene el receptor de dominio de unión (RBD) que se une al ECA2 por el cual ingresa a las células⁵. Los receptores ECA2 están distribuidos ampliamente en los tejidos pulmonar, cardiovascular, renal, intestinal, cerebral y testicular; es por esto que la presentación de la sintomatología por Covid-19 es diversa. Sin embargo, la afinidad por el sistema cardiopulmonar le confiere la mayor incidencia de manifestaciones clínicas⁶.

A continuación, se describirá y profundizará el compromiso del SNC, las principales

manifestaciones clínicas, así como la rehabilitación en estos pacientes.

FISIOPATOLOGÍA DEL COVID-19 EN EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

Las manifestaciones por Covid-19 en un principio estaban centradas en el compromiso respiratorio y gastrointestinal; sin embargo, a medida que la enfermedad se desarrollaba y los casos aumentaban, se observó el compromiso en otros sistemas. Así, se determinó la capacidad micro-invasiva y la propagación del virus desde el tracto respiratorio hasta el SNC⁷. En un estudio retrospectivo de 214 pacientes hospitalizados en Wuhan, se encontró que más de 36 % desarrollaron síntomas neurológicos o eventos cerebrales secundarios; de este modo, hasta la fecha se han descrito alteraciones neurológicas variadas que van desde inespecíficas hasta severas. Los trastornos inespecíficos y sistémicos se han documentado entre el 30 % y el 45 %, y entre ellos se menciona la cefalea de leve intensidad en un 8 % a 34 % de los casos, además de fatiga, mareos y mialgias⁸.

En Italia se han realizado estudios que reportan el compromiso del olfato y el gusto, con una prevalencia entre el 20% y el 88%, constituyéndose como síntomas frecuentes. En Francia se notificaron signos de agitación y alteraciones del tracto corticoespinal en el 69 % y el 67 % de los pacientes, respectivamente^{8,9}. Dentro de los síntomas severos que se presentan en el SNC se encuentran el ataque cerebrovascular, la hemorragia intracerebral, la trombosis venosa central, la meningitis, la encefalitis, la encefalopatía necrotizante aguda y la epilepsia⁸.

En las autopsias de pacientes Covid-19 positivos se ha evidenciado edema cerebral y degeneración neuronal parcial, lo que supone tropismo del virus por el SNC, aunque su mecanismo aún no está claramente definido. Se conoce que el nuevo coronavirus tiene una mayor afinidad con el epitelio respiratorio; sin embargo, análisis genómicos muestran que el

Sars-CoV-2 es similar a los Betacoronavirus del mismo grupo, como el MERS-CoV y el Sars-CoV, con los cuales el COVID-2 comparte buena parte de la secuencia homológica; la entrada del Sars-CoV2 en las células huésped humanas utilizan el mismo receptor que Sars-CoV y este último presenta tropismo al SNC, lo que sugiere que el neurotropismo es una característica común para los CoV, ya que comparten una estructura y vía similar de infección⁸.

La ECA2 pertenece a la familia de las monocarboxipeptidasas unidas a la membrana y se expresa ampliamente en diferentes órganos, como se mencionó previamente. La vía en la que participa es necesaria para la degradación de la angiotensina II en angiotensina 1,7; en ausencia de enfermedad, se mantiene la homeóstasis entre la angiotensina II (encargada de la vasoconstricción, inflamación, fibrosis y proliferación), mientras la angiotensina 1,7 media la vasodilatación, anti-apoptosis, anti-fibrosis y anti-proliferación. El Covid-19 se conjuga con el receptor de la ECA2 por medio de la principal glucoproteína en espiga (S1) que se une a la región N-terminal de ECA2; esto disminuye el metabolismo de la angiotensina 2 y da origen a un aumento estrepitoso la misma, lo cual ocasiona una pérdida de la homeóstasis y facilita el daño multiorgánico. Esta enzima disminuye en pacientes ancianos y con comorbilidades como hipertensión arterial y diabetes lo que los hace más susceptibles a la infección por Sars-CoV-2¹⁰.

Daño del Sistema Nervioso Central

A continuación se explicará de manera breve las vías por las cuales el coronavirus compromete el SNC; también se enuncian los efectos indirectos en el tejido nervioso en las fases aguda y crónica de la enfermedad⁸:

1. Vías directas de afectación del SNC:

- a. Compromiso directo: diseminación durante la infección por la lámina cribiforme del etmoides⁸.

- b. Vía neuronal: movimiento del virus desde el bulbo olfatorio hacia el cerebro y en este camino se puede ver alterado el sentido del olfato. También puede ascender por medio del nervio trigémino⁸.
- c. Vía hematológica: el Sars-CoV-2 usa el receptor de la ECA2 para su entrada a nivel celular; después de su ingreso, el ARN del virus se libera en el citoplasma y a continuación se replica y se traduce, con posterior incorporación del ARN. El virus se libera a la circulación y, por medio del receptor el cual ha sido identificado también a nivel de las células gliales y neuronas espinales, se puede unir, multiplicar y dañar el tejido neuronal¹¹. La proteína de la punta de Sars-CoV-2 se une con el receptor ECA2 expresado en el endotelio capilar, por lo que el virus puede dañar la barrera hematoencefálica, penetrar el SNC y, posterior a ello, atacar el sistema vascular⁸.

2. Efectos indirectos sobre el SNC en la fase aguda:

- a. Hipoxia: cuando el virus se replica y prolifera en el neumocito causa disfunción alveolar y exudado inflamatorio intersticial, lo que resulta en una hipoxia sistémica que conduce a daño cerebral. Los factores contribuyentes incluyen hipoxia, hipercapnia, vasodilatación periférica, incremento el metabolismo anaeróbico y acumulación de compuestos tóxicos, lo que genera en las células cerebrales edema, obstrucción del flujo sanguíneo e isquemia^{8,11}.
- b. ECA2, hipertensión y coagulopatía: el Sars-CoV-2 se une a la enzima ECA2 con gran afinidad; esta es un factor de protección vascular cardio-cerebral que desempeña un papel importante en la regulación de la presión sanguínea y los mecanismos de aterosclerosis. Cuando el virus se une al receptor de la ECA2

causa aumento de la presión arterial, lo que incrementa el riesgo de hemorragia cerebral y de un ataque cerebrovascular isquémico. Los pacientes con Covid-19 positivos sufren de coagulopatía, con tiempos prolongados de protrombina, lo que constituye un factor para el desarrollo de hemorragia cerebral secundaria⁸.

- c. Lesión inmune mediada: la infección por Sars-CoV-2 posee un componente inmune importante pues se le relaciona con un estado inmunitario hiperactivo, linfopenia y niveles elevados de proteína C reactiva (PCR). Los síndromes relacionados con las tormentas de citoquinas, incluidas la linfocitosis hemofagocítica secundaria (SHLH) y la falla multiorgánica, son características temidas de su infección¹². El Sars-CoV-2 tiene la habilidad de infectar macrófagos y células gliales, las cuales son capaces de secretar factores pro inflamatorios como las interleuquinas 6, 12, 15 y el TNF- α lo que activa el complemento, la cascada de coagulación y, posterior a ello, ocasiona coagulación vascular diseminada y daño a órganos terminales⁸.

3. Efectos indirectos sobre el SNC en la fase crónica

La falta permeabilidad de los vasos sanguíneos cerebrales representa una barrera para la invasión del virus, pero en caso de infección por el mismo constituye una barrera para la eliminación. La ausencia del complejo mayor de histocompatibilidad en las células nerviosas no permite la eliminación viral; por lo tanto, el papel de las células citotóxicas y la apoptosis de las neuronas infectadas, exacerbaban el daño neurológico y la degeneración neuronal⁸.

Diagnóstico de la afectación del Sistema Nervioso Central

Actualmente se han diseñado guías de detección y manejo de la infección por Sars-

CoV-2 que contemplan casos probables, confirmatorios y asintomáticos, según las manifestaciones clínicas, la historia clínica, la comorbilidades y el nexa epidemiológico; ello se encuentra referenciado, por ejemplo, en los consensos publicados por el Ministerio de Salud colombiano¹³.

Los casos *confirmados* son aquellos pacientes con una RT-PCR positiva para Sars-CoV-2¹⁴. Si la RT-PCR es negativa se requiere de prueba serológica positiva de anticuerpos IgM/IgG con 11 o más días desde el inicio de los síntomas. Los hallazgos radiológicos pulmonares, como las opacidades parenquimatosas en patrón de 'vidrio esmerilado', así como la consolidación periférica con predominio basal, sumados al aumento de dímero D, PCR, ferritina o LDH, linfopenia y trombocitopenia, son criterios clínicos de confirmación. En los pacientes asintomáticos no se recomiendan otros medios diagnósticos diferentes a la RT-PCR.

Para identificar el compromiso neurológico por Covid-19 se requiere que el paciente cumpla alguno de los criterios mencionados, con hallazgos clínicos e imagenológicos compatibles con compromiso del SNC secundario al proceso infeccioso; sin embargo, los estudios imagenológicos no muestran un patrón típico, debido a la diversas formas de presentación (procesos isquémicos secundarios a trombosis, infartos hemorrágicos, procesos de desmielinización y encefalitis) principalmente en casos severos de infección. Por otro lado, el líquido cefalorraquídeo (LCR) obtenido por punción lumbar podría aportar información importante relacionada con el compromiso infeccioso del SNC; sin embargo, raramente resulta positivo¹⁵.

Las complicaciones neurológicas severas secundarias a la infección por Covid-19 no son muy frecuentes; no obstante, tomando en cuenta la presentación de complicaciones neurológicas en las infecciones con otros tipos de coronavirus, se sugiere que las complicaciones del SNC pueden muestran una variabilidad clínica importante¹⁶.

Los estudios radiológicos son fundamentales para establecer y/o confirmar el compromiso del SNC; el estudio de elección dependerá de la sospecha diagnóstica. Se han reportado hallazgos en la tomografía cerebral, como zonas de profunda hipoafluencia lobar, hipodensidades supratentoriales, compromiso de la corona radiada, globus pallidus, cápsula interna, además de compromiso cerebrovascular subagudo y hematomas parenquimatosos subcorticales. En algunos casos se requiere de estudios complementarios como resonancia magnética cerebral, electroencefalograma y angiografías¹⁷. Para distinguir entre encefalitis y encefalopatía por Sars-CoV-2, está indicada la resonancia magnética contrastada. La PCR en LCR se emplea para el estudio de neuroinfección en otros tipos de coronavirus, lo que sugiere que puede emplearse como herramienta diagnóstica en los casos sospechosos de Sars-CoV-2, pues permite confirmar casos de meningitis y encefalitis por este agente.

Es importante mencionar que los mecanismos que comprometen el SNC no están únicamente relacionados con la infección local; en efecto, condiciones como la hipoxia, la autoinmunidad, algunos factores inflamatorios y trastornos metabólicos secundarios, aumentan el riesgo cardiovascular y el de un ataque cerebrovascular, con una amplia presentación clínica e imagenológica¹⁸.

Manifestaciones clínicas en el Sistema Nervioso Central

Enfermedad cerebrovascular

Se desconoce la incidencia precisa de la enfermedad cerebrovascular secundaria a la infección por Covid-19; sin embargo, se ha descrito su relación con el estado de hipercoagulabilidad secundaria a la coagulopatía inducida por sepsis (CIS), con evidencia de niveles elevados de dímero D y fibrinógeno que, junto con la tormenta de citoquinas, genera disfunción endotelial y microtrombosis que puede conducir a falla orgánica¹⁹. La mortalidad disminuye

en pacientes manejados con heparina y plasminógeno activador, cuyo uso logra mejores parámetros respiratorios²⁰.

Dada la afinidad del Sars-CoV-2 por el receptor de la ECA2 en la mayoría de los tejidos, y en especial en corazón, pulmón y cerebro, se genera un desbalance en la homeostasis de esta enzima, lo que ocasiona la respuesta proinflamatoria incontrolada y el consecuente daño orgánico; en este caso se hablará del sistema cerebrovascular^{11,19}.

Hay pocos reportes de casos relacionados con manifestaciones del sistema cerebrovascular e infección por Sars-CoV-2. Sin embargo, un estudio de serie de casos encontró asociación entre el compromiso cerebrovascular en la enfermedad severa y algunos factores de riesgo como hipertensión, diabetes, enfermedad coronaria y enfermedad cerebrovascular previas; estiman presentación del compromiso cerebrovascular en promedio 12 días después del diagnóstico positivo de la infección, lo que se asocia a niveles elevados del dímero D^{21,22}. Aunque poco se conoce acerca de la afinidad del Sars-CoV-2 por el sistema nervioso central, dada su similitud genética con el Sars-CoV-1, los reportes de manifestaciones neurológicas en relación al sistema nervioso periférico y encefalitis tienen una alta incidencia según un estudio del 2003 realizado en más de 8.000 pacientes²³.

En relación con el abordaje terapéutico se requieren medidas adicionales para minimizar la diseminación de la infección; hay dificultades como la limitación para la comunicación, la alteración del estado mental y la escasa información en la historia clínica, que impiden un diagnóstico oportuno. Se ha diseñado un código ACV de protección, el cual inicia desde el momento de la valoración por los paramédicos, que hace posible detectar la relación entre un cuadro sospechoso de .Covid-19 y la presentación de un posible evento cerebrovascular, así como su remisión inmediata al centro de imagen para definir realización de trombólisis o manejo quirúrgico²⁴.

Encefalopatía

Debido a su neurotropismo el coronavirus puede comprometer a la neurona y a las células gliales²⁵. Se describen la encefalopatía y la encefalopatía aguda necrotizante como manifestaciones que debutan con síntomas como cefalea, vértigo, ataxia, alteración del estado de consciencia, *delirium*, convulsiones y coma.

La encefalopatía es un trastorno potencialmente reversible de la función cerebral que afecta el estado de conciencia y la función cognitiva; es secundaria a múltiples causas, entre las que se cuenta la etiología tóxica y metabólica²⁶, explicada por diferentes mecanismos como la enfermedad sistémica, el estado hipóxico-isquémico, la meningitis, la falla orgánica múltiple, el estado post-ictal y por la tormenta inmunológica intracraneal secundaria a la infección viral.

En una serie de casos de pacientes con infección por Sars-CoV-2 se documentó el compromiso del SNC en un 24,8 %; la variable más frecuente fue la alteración del estado de la consciencia, que se presentó en 14,8 % de los casos y sin evidencia de hallazgos positivos en el LCR y la TAC cerebral²⁷. Circunstancias similares se han reportado en otros estudios evidenciando imágenes normales en la TAC cerebral y LCR normal²⁸.

La encefalopatía aguda necrotizante es una complicación poco común; se ha reportado un único caso presuntivo por Sars-CoV-2 en una paciente femenina con compromiso neurológico severo, LCR no patológico y hallazgos imagenológicos en la resonancia cerebral nuclear (RMN) compatibles con lesiones hiperintensas multifocales simétricas en la secuencia T2 FLAIR, que comprometen el tálamo, los lóbulos temporales mediales y la región insular, evidenciando hemorragia en estas zonas y presentando características similares compatibles con encefalopatía necrotizante²⁹.

Esclerosis múltiple

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad desmielinizante crónica cuya etiopatogenia es variada, siendo una de las más aceptadas, el factor de autoinmunidad desencadenado por los virus, dentro de los cuales se ha documentado previamente la persistencia de coronavirus OC43 en el cerebro de pacientes con EM³⁰. Hasta el momento se ha reportado un único caso que cursó con afectación pulmonar y neurológica severa por Sars-CoV-2, y hallazgos en la RMN cerebral relativos a la alteración de la sustancia blanca periventricular, hiperintensidad en T2 sin restricción de la difusión, ni realce de contraste, asociada a lesiones similares en la unión bulbomedular, médula espinal dorsal y cervical que son compatibles con lesiones desmielinizantes; en este caso se descartó encefalitis y presencia de lesiones previas, por lo que se considera que las lesiones se relacionan con el Sars-CoV-2³⁰. Se sabe que los pacientes con EM tratados con terapias modificadoras de la enfermedad tipo inosupresores/inmunomoduladores tienen un riesgo incrementado de complicaciones asociadas a la infección de Covid-19, así como de mayor número de recaídas y pseudo recaídas³¹.

Cefalea asociada a Covid-19

La cefalea parece ser el quinto síntoma más frecuente en la infección después de la fiebre, la tos, la mialgia/fatiga y la disnea³². Cada vez se ha venido encontrando mayor asociación de síntomas neurológicos dentro del espectro clínico de la enfermedad, siendo la cefalea la líder de estos. Un meta-análisis reciente y otros reportes confirman que la cefalea se encuentra presente entre el 11 % y el 34 % de los pacientes hospitalizados, recuperados o fallecidos por Covid-19^{33,34}. Aunque la presentación de infección viral del SNC es una complicación rara, en muchos de los pacientes con cefalea se encuentra asociada a patologías como encefalitis o meningitis viral; este tipo de cefalea se encuentra descrita dentro de la Clasificación Internacional de los Trastornos de Cefalea-III (ICHD-III)³⁵. Sin embargo, la fisiopatología no

se conoce bien en la cefalea causada y en asociación temporal con una infección viral sistémica, en ausencia de meningitis o encefalitis³⁴.

Es procedente mencionar el caso de un neurólogo quien contrajo la infección en Barcelona, España, y describió los diferentes tipos de cefalea en la etapa aguda. El primer tipo es atribuido a la infección viral sistémica y se caracteriza por un dolor difuso de intensidad moderada, claramente relacionado con la fiebre y con buena respuesta al acetaminofén. El segundo tipo es la cefalea por tos, y se caracteriza por ser de inicio repentino y breve, con una duración de menos de dos minutos; usualmente su localización es posterior y bilateral, sin otro síntoma asociado. Un tercer tipo fue la cefalea tensional, de aparición progresiva, consistente en un dolor bilateral leve, pero con sensibilidad pericraneal a la palpación en los músculos esternocleidomastoideo, esplenio y trapecio, sin otro síntoma asociado. Algunos posibles factores desencadenantes pueden ser un dolor miofascial, estrés debido a la ansiedad ante la posibilidad de una mala evolución clínica y, por último, insomnio secundario. Un subtipo de cefalea tensional descrita es el atribuido a la heterofobia, el cual se relaciona con tareas visuales persistentes y estresantes como buscar información sobre el Covid-19 y la comunicación con familiares y amigos a través de aplicaciones de telefonía móvil. Esta cefalea de tipo tensional también mejoró fácilmente después de tomar acetaminofén. Al séptimo día después del primer síntoma se describió una cefalea diferente, difusa, continua, de intensidad moderada y expansiva, acompañada por rigidez cervical y fotofobia leve que empeoraba con los cambios posturales de la cabeza y la actividad física de rutina. Esta cefalea precede a un empeoramiento del cuadro clínico dado por la reaparición de la fiebre y la disnea, aumento de la fatiga, incremento significativo de tos paroxística y de taquicardia. Esta cefalea puede atribuirse a la hipoxemia inducida por la insuficiencia respiratoria, la cual ya se ha descrito³⁶.

En diferentes revisiones se ha descrito la cefalea por Sars-CoV-2 como un dolor bilateral

moderado a severo de inicio reciente, con calidad pulsante u opresiva que se exacerba al agacharse, localizado en la región temporo-parietal o, a veces, en la región frontal, el área periorbitaria y los senos paranasales. Las características más llamativas de esta cefalea son la aparición repentina o gradual, la alta tasa de recaída en la fase activa de la infección y la resistencia a los analgésicos comunes, tanto que en pocos pacientes desencadenó ideación suicida. La mayoría de estos pacientes no tenían antecedentes previos de cefalea tensional o migraña. No hay casos de migraña desencadenada por Covid-19 confirmados hasta el momento³⁷.

En cuanto al mecanismo fisiopatológico subyacente, la expresión de ECA2 en el cerebro se detecta principalmente en las neuronas de la corteza motora, el putamen, el tálamo, el núcleo del rafe, el tracto solitario y el núcleo ambiguo. La angiotensina II se produce en las neuronas de los ganglios de la raíz dorsal y regula la nocicepción localmente, lo que respalda la teoría de que el Sars-CoV-2 invade directamente las terminaciones del nervio trigémino en la cavidad nasal. Adicionalmente las células endoteliales con alta expresión de ECA2 podrían desempeñar un papel en la activación trigémino-vascular. Aún no se ha demostrado la presencia de ECA2 transmembrana en las terminaciones nerviosas del trigémino periférico; sin embargo, ya se ha detectado en otros nervios craneales relacionados con el olfato y el gusto³⁷.

Se ha demostrado recientemente la presencia del virus Sars-CoV-2 en las células endoteliales en las que induce inflamación difusa. La vasoconstricción, el estrés oxidativo y la formación de radicales libres pueden conducir a vasculopatía. Las fibras perivasculares del nervio trigémino se estimularían en las cavidades nasal y oral, en los vasos cefálicos y en la duramadre. Sin embargo, aún no hay hallazgos claros de vasculopatía asociada. La angiotensina II aumenta los niveles de circulación del péptido relacionado al gen de la calcitonina (CGRP), un neuropéptido que induce cefalea

y es clave en la fisiopatología y el tratamiento contra la migraña³⁷.

Otro mecanismo subyacente puede ser la liberación de mediadores proinflamatorios como la IL-1 β , NF- κ B, PGE2 y el óxido nítrico (NO), que activan las terminaciones del nervio trigémino perivascular durante el curso de la infección por Covid-19. Se ha informado que los pacientes que requieren manejo en UCI presentan niveles plasmáticos superiores de estos mediadores, en comparación con paciente no requirientes de UCI³⁷.

Como ya se mencionó, se ha detectado una linfocitosis hemofagocítica secundaria (sHLH) como la causa del empeoramiento del Covid-19 entre el séptimo y el décimo día después del inicio de los síntomas, síndrome caracterizado por una tormenta de citoquinas la cual podría provocar la cefalea que aparece en esta fase de la enfermedad³⁶.

Estudios recientes a gran escala sobre el genoma en la migraña, han identificado más de 40 variantes comunes de secuencias de ADN. Dentro de los genotipos de inserción (I) / deleción (D) de ECA en los pacientes con migraña, el polimorfismo del gen ECA-DD se sugirió que era determinante en el patrón de frecuencia del ataque de migraña. Curiosamente, la frecuencia del genotipo ECA-DD fue mayor en pacientes con síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) y este genotipo se asoció significativamente con la mortalidad en SDRA. Finalmente existe la posibilidad de que Covid-19 pueda inducir un tipo de cefalea crónica; sin embargo, esta teoría no ha sido demostrada³⁷.

En un comienzo surgió la preocupación por un supuesto vínculo entre el uso de medicamentos, como los bloqueadores del sistema renina-angiotensina (BRAS) y el ibuprofeno, y un mayor riesgo de infección por Covid-19; ello se basa en la idea de que estos fármacos regulan al alza la expresión de la ECA2 receptor que, como ya se describió, facilita la entrada de Sars-CoV-2³⁸. Los bloqueadores de RAS (esto

es, medicamentos inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) como el captopril, lisonopril, el bloqueador del AT1R (BRA), el candesartán) se usan ampliamente como medicamentos *offlabel* en el tratamiento profiláctico de la migraña, así como el ibuprofeno, además de su uso en otros tipos de cefalea debido a sus fuertes propiedades analgésicas. Para que dicho fenómeno ocurra, generalmente se requieren altas dosis de BRA, en tanto que los efectos difieren por órgano y por BRA. Por su parte, en los IECA esto apenas ha sido estudiado. Aún no se conoce si el aumento se refiere a la ECA2 unida a la membrana en las células pulmonares, ni si un aumento en la ECA2 unida a la membrana, realmente facilita la entrada del virus. Respecto del ibuprofeno, esta conclusión se basa en un estudio en ratas diabéticas expuestas a una dosis alta de ibuprofeno en las que el aumento de ECA2 se demostró solo en el corazón, y no se hizo distinción entre ECA2 unido a membrana y sECA2, lo cual es una base científica débil. Por esto, no existe evidencia convincente de que los bloqueadores RAS o el ibuprofeno faciliten o empeoren la infección por Sars-CoV-2 en ningún tipo de paciente, incluidos aquellos con cefalea. Independientemente, el acetaminofén sigue siendo la primera opción en el tratamiento de cefalea antes de comenzar con AINE, dada su mejor tolerabilidad³⁹.

Epilepsia

En relación con otras manifestaciones neurológicas, no se ha encontrado una asociación clara entre la epilepsia y la infección por Covid-19. Sin embargo, el Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades sugiere que esta puede ser un factor de riesgo para la infección. Por otro lado, pese a la pobre asociación y correlación fisiopatológica, algunos autores consideran que la epilepsia es un síntoma asociado con las lesiones intracraneales subyacentes en pacientes con Sars-CoV-2 e influyen factores como hipoxia, falla multiorgánica, alteraciones metabólicas y electrolíticas, dado que no se conocen muchos casos con relación directa entre Covid-19 y epilepsia^{40,41}.

REHABILITACIÓN DEL PACIENTE CON SECUELAS NEUROLÓGICAS

Con el inicio de la pandemia, el sector salud ha experimentado un alto impacto, principalmente los servicios de urgencias y las unidades de cuidado intensivo en donde se encargan de responder a la etapa aguda de la enfermedad por el Sars-CoV-2. A medida que progresa la pandemia aumentarán los casos y otros servicios médicos se verán involucrados en la atención de pacientes sobrevivientes. Es en esa circunstancia en la que los servicios de medicina física y rehabilitación juegan un papel importante en el manejo de complicaciones neurológicas de la etapa aguda, así como en tratar las secuelas y dar continuidad al tratamiento.

Para los servicios de rehabilitación existen dos aspectos que es preciso tener en cuenta: por un lado, la presión ejercida por parte de la unidad de cuidado crítico para emprender un proceso de rehabilitación temprano, ello a efectos de prevenir el desacondicionamiento físico y dar pronto inicio al acondicionamiento cardiopulmonar. Por otro lado, se deberán enfrentar las dificultades para el acceso a una atención óptima en rehabilitación debido a las restricciones para evitar la propagación del virus; ello conlleva a un impacto negativo en el corto y mediano plazos, puesto que muchos de los pacientes tienen alto riesgo de deterioro funcional, lo que afecta de forma global su rol en la comunidad, limita la participación y padecen restricción en sus actividades, creando así un estado de vulnerabilidad. Es por esto que se es preciso establecer criterios y lineamientos de manejo para dar inicio al programa de rehabilitación.

Criterios generales de prioridad en rehabilitación

El objetivo del cuidado crítico es asegurar que las intervenciones administradas prevengan la mayor cantidad de complicaciones secundarias a la infección y, sumadas las comorbilidades individuales, se establezca la estabilidad clínica

y se asegure la supervivencia del paciente. Las intervenciones en la etapa aguda deben tratar de ser costo-efectivas buscando influir en la reintegración social, la independencia, la funcionalidad y, en casos específicos, el cuidado paliativo si se requiere^{42,43}.

Es importante realizar planes de rehabilitación individualizados en los pacientes admitidos en unidades de cuidado intensivo, incluyendo los pacientes con infección por Covid-19. A causa del gran número de secuelas y el deterioro de la funcionalidad, es necesario implementar protocolos institucionales que permitan dispensar una atención individual y objetiva; ello incluso para pacientes en el ámbito extrahospitalario que requieran rehabilitación desde casa, para lo cual la tele-rehabilitación representa una excelente alternativa como medida de protección y prevención de mayor riesgo de contagio, frente a programas presenciales en el ámbito hospitalario^{27,42-44}.

La intervención de rehabilitación basada en casa debe asegurarse para todo tipo de pacientes, con secuelas de diferentes patologías, con el objetivo de minimizar los déficits funcionales individuales, reducir el riesgo de discapacidad permanente y el deterioro general⁴⁴. Para las condiciones crónicas con o sin exacerbaciones, y en quienes no han padecido un evento agudo, pueden estar indicadas las consultas remotas o la tele-rehabilitación, que buscan posponer los tratamientos mientras se mantiene la relación terapéutica. Constituyen excepciones las condiciones crónicas que muestran un deterioro rápido del nivel funcional, como lo son las enfermedades neurodegenerativas u otras afecciones severas en la infancia^{43,44}.

Factores secundarios de la pandemia por Covid-19 en la rehabilitación

Es importante determinar los factores externos adicionales que pueden interferir con el proceso de rehabilitación integral; ello se relaciona con la problemática de la salud pública actual y con las barreras derivadas de la limitación para el desplazamiento y la movilidad a

los centros de rehabilitación, el distanciamiento entre las familias y cuidadores, el impacto socioeconómico, entre otros factores, todo lo cual genera sobrecargas en el núcleo familiar —tanto a nivel social como psicológico—, que pueden dar lugar a episodios de violencia intrafamiliar^{27,43-51}. Adicionalmente, las experiencias relacionadas con la muerte, la enfermedad y la discapacidad relacionadas con las secuelas posteriores a la infección crean un escenario de miedo, incertidumbre y desasosiego en los núcleos familiares, convirtiendo el proceso en una experiencia negativa para la realización del proceso de rehabilitación^{27,43-46}.

Prescripción y evaluación de la rehabilitación

La prescripción de las intervenciones las realiza un especialista que cuenta con las habilidades en el diagnóstico, identificando las necesidades individuales de los pacientes y condicionando de esta manera el manejo y pronóstico de la discapacidad. Tan pronto como el paciente pueda dejar el hospital, el médico rehabilitador debe indicar la continuidad de los procesos de rehabilitación a fin de buscar la reintegración a la comunidad. El escenario no es igual para todos los pacientes, ya que depende de su estado funcional y de las secuelas de la enfermedad, como la gastrostomía y traqueostomía que requieren asistencia por enfermería y generan una discapacidad severa^{44,45}.

Garantizar el acceso a los servicios de rehabilitación es un aspecto fundamental, ya que disminuye el riesgo de discapacidad permanente y un mayor compromiso en la funcionalidad. Para el proceso de rehabilitación se debe realizar una evaluación completa del estado funcional y definir objetivos de tratamiento en el tiempo. El equipo multidisciplinario debe enfocarse en puntos clave del déficit neurológico; este equipo es liderado por el médico rehabilitador y debe contar con la participación de otros servicios como psiquiatría, neuropsicología, terapia física, nutrición, terapia ocupacional, fonoaudiología y trabajo social, quienes en conjunto determinarán los requerimientos tecnológicos, farmacológicos, el tipo de inter-

vención y el manejo ortésico, entre otras herramientas utilizadas en rehabilitación^{43,45,48-50}.

Intervenciones para el paciente con Sars-CoV-2 durante la estancia en unidades de cuidado intensivo

En la etapa aguda del paciente, mientras se encuentre en la unidad de cuidados intensivos (UCI), la comunicación entre servicios debe ser asertiva, pues ello permite que el proceso de rehabilitación se inicie lo más pronto posible. En la literatura esta etapa se denomina “fase de rehabilitación hiperaguda” y en ella, según criterios de intervención segura, se busca evitar complicaciones derivadas de la intervención y facilitar la recuperación oportuna de la mecánica ventilatoria a fin de garantizar mayor recuperación y funcionalidad^{46,47}.

Se reporta que los síntomas más comunes asociados con la ventilación mecánica son el mareo, la cefalea y la alteración del estado de consciencia (esta última condición se presenta en 14,8 % de los pacientes)⁴⁸. En los días siguientes al periodo post extubación los pacientes cursan con déficits funcionales ejecutivos y de memoria; algo que impresiona es que hasta un 69 % de estos pacientes pueden cursar con signos piramidales bilaterales y/o síndromes disejecutivos durante la estancia en UCI o posterior a esta^{43,48}.

Se propone que una forma segura para intervenir a los pacientes y conseguir que superen la etapa aguda, es dispensar la atención médica en no menos de siete días después del diagnóstico, asegurar que no tengan fiebre en al menos 72 horas —o que hayan requerido de medicación para controlarla—, tener una tasa respiratoria estable así como una saturación de oxígeno por encima del 90%, junto con evidencia de estabilidad radiológica^{47,48}.

En la evaluación funcional es preciso determinar el rango de movimiento de la articulación; en aquellos pacientes que puedan realizar el bípedo de manera segura se deben aplicar pruebas de fuerza y equilibrio. La

funcionalidad y la discapacidad se pueden medir con el cuestionario internacional de actividad física, la escala de actividad física para ancianos y el índice de Barthel para estimar las actividades de la vida diaria (AVD)⁵⁰. Estas herramientas permiten indicar y orientar las intervenciones del área de fisioterapia y se deben comenzar en el entorno hospitalario agudo. La movilización temprana debe acompañarse de cambios frecuentes de postura, movilidad en la cama, sentarse y pararse, ejercicios simples en la cama y ejecución de AVD, respetando los estados respiratorios y hemodinámicos del paciente^{43,48,50}.

Intervenciones para el paciente post Sars-CoV-2

Entre las diversas manifestaciones de la infección y las secuelas —que se insiste no son solo neurológicas—, el paciente puede cursar con compromiso cardiopulmonar, musculoesquelético, cognitivo, psico-social, psiquiátrico y un característico síndrome post-UCI o del paciente críticamente enfermo^{27,43,47}.

La rehabilitación de cualquier compromiso neurológico agudo en el paciente debe realizarse tan temprano como sea posible, idealmente durante la estancia en la UCI. Una vez el paciente sea trasladado al piso de hospitalización, la continuidad de los procesos de rehabilitación debe asegurarse. Una proporción pequeña de los pacientes presentan una fase de recuperación rápida en las primeras semanas posteriores a la UCI, pero el resto desarrollan secuelas neurológicas complejas que hacen de su recuperación un proceso lento^{27,42,50}.

Se puede aplicar el conocimiento de otros contextos neurológicos no secundarios a la infección por Sars-CoV-2; en efecto, varios estudios publicados hasta el momento demuestran los efectos benéficos de los programas de rehabilitación en la etapa aguda. Al identificar las variables que más afectan la recuperación, se percibe que la debilidad asociada al cuidado crítico es el síntoma más representativo en un 90 %^{43,47}.

Posteriormente a la admisión a UCI, cerca del 91 % de los pacientes requieren de ventilación mecánica; en ellos, las puntuaciones medias de cognición global están por debajo del ajuste a la media de edad de la población y se asemejan a los pacientes con deterioro cognitivo leve. Así mismo, hasta un 26 % de los pacientes estarán por debajo de la media de la población, mostrando puntajes similares a los pacientes con enfermedad de Alzheimer leve. Es llamativo que el deterioro cognitivo pueda persistir entre 70 % a 100 % de los pacientes posterior a su alta, viéndose afectados los componentes de la cognición, incluida la atención, las habilidades visuales-espaciales, la memoria, la función ejecutiva y la memoria de trabajo⁴⁹. El servicio de terapia ocupacional puede abordar los cambios cognitivos y debe garantizar la apropiada orientación de las actividades de la vida diaria (AVD) e instrumentales, para facilitar la independencia funcional y el retorno al rol laboral o del hogar, mientras que en fonología audiológica abordan los problemas de la comunicación^{27,43-50}.

Se han documentado los impactos psicológicos adversos en la población en recuperación; de hecho, se estima que entre 22 % y 24 % de los pacientes que sobrevivieron a un estado crítico, incluso hasta después de dos años pueden presentar trastorno de estrés postraumático (TEPT), depresión entre 26 % y 33 % y ansiedad entre 38 % y 44 %, lo que afecta la calidad de vida y la funcionalidad. Se resalta que la enfermedad psiquiátrica premórbida constituye un factor de riesgo para estas condiciones; otros factores de riesgo son

los pacientes jóvenes, el sexo femenino, el desempleo, ser consumidor de alcohol y un mayor uso de sedación mediante opioides⁴⁷⁻⁵⁰. Las intervenciones psicológicas impartidas por terapeutas ocupacionales, trabajadores sociales o psicólogos de rehabilitación pueden ser necesarias para estos pacientes; además, debe incluirse educación sobre la importancia de un estilo de vida saludable y la participación en actividades familiares y sociales.

Intervención por áreas terapéuticas

Terapia física

El inicio temprano de un proceso de rehabilitación en pacientes con infección por coronavirus, tanto en la fase aguda como en la fase tardía, genera gran impacto en la funcionalidad y la participación.

La terapia física comienza en la fase temprana de hospitalización, siempre y cuando existan parámetros de intervención segura (Tabla 1) orientados a evitar el deterioro hemodinámico de los pacientes manejados en la UCI, debido al riesgo de desarrollar el síndrome de debilidad adquirida Pos-UCI⁵¹. La disminución de la resistencia al ejercicio, asociada con la disfunción cardiopulmonar y la atrofia muscular causada por la inmovilización a largo plazo, puede causar debilidad que es una de las disfunciones motoras en pacientes graves, sumado a la fragilidad, las comorbilidades cardíacas, cerebrales, hepáticas y renales características de los pacientes de mediana y avanzada edad⁵⁴.

Tabla 1. Criterios de intervención terapéutica segura para pacientes en UCI.

Variable	Valor
Temperatura corporal	> 36°C o < 38.5°C
Presión arterial media	> 60 o < 110 mmHg
Frecuencia cardíaca	> 40 o < 130 latidos por minuto
Frecuencia respiratoria	< 40 respiraciones por minuto
Saturación de oxígeno	> 90%
FiO ₂	< 0.6
PEEP	<10 mm H ₂ O

Fuente: Tomada y modificada de Hodgson, C.L., Stiller, K., Needham, D.M. et al. Expert consensus and recommendations on safety criteria for active mobilization of mechanically ventilated critically ill adults. Crit Care. 2014;18:658.

Se han diseñado protocolos que buscan definir el manejo óptimo en estos pacientes, los cuales toman en cuenta el uso de implementos de protección personal y de herramientas adaptativas como la telecomunicación o las indicaciones escritas relacionadas con el tratamiento⁵². Como se dijo previamente, la evaluación funcional debe incluir la determinación del rango de movimiento de la articulación muscular, así como pruebas de fuerza y equilibrio para lo cual se sugiere el uso de la Escala de Equilibrio de Berg. Adicionalmente se pueden implementar cambios posturales en cama, desde rolados hasta bípedo y sedente fuera de la cama, con el objetivo de recuperar el ortostatismo, la capacidad y equilibrio de la marcha. La movilización activa en supino (rotación cervical, elevación de hombros, flexión de bíceps, flexo-extensión de dedos y de tobillo) o sedente (flexo-extensión cervical, rotación torácica y extensión de rodilla) debe comenzar con 5 repeticiones en 1 serie, con progresión a 10 a 15 repeticiones en 3 series. Se recomienda el fortalecimiento muscular progresivo con carga de peso: un programa sugerido se basa en 8 a 12 repeticiones (con carga máxima), en 1 a 3 series con 2 minutos de descanso entre series, 3 sesiones a la semana durante 6 semanas; la utilización de bandas elásticas de resistencia suelen ser de gran utilidad⁵².

Se debe continuar la fisioterapia después de la transferencia a piso de hospitalización. La estimulación eléctrica neuromuscular se puede usar para promover el fortalecimiento y la capacidad del ejercicio, la cual se puede evaluar mediante la prueba de marcha de 6 minutos con monitoreo continuo de saturación de oxígeno y solo antes del alta⁵²⁻⁵⁴.

El propósito de la rehabilitación respiratoria en la fase aguda y post-crítica del paciente con Covid-19 tiene como objetivos recuperar la capacidad vital, estimular la movilización de secreciones y mejorar la fuerza de la musculatura respiratoria. En cuanto a la rehabilitación física, los principales objetivos son contrarrestar el desacondicionamiento físico y las complicaciones de la inmovilización prolongada,

como las contracturas musculares y la pérdida de masa corporal, restaurar la capacidad motora, optimizar el estado cognitivo y emocional para finalmente reducir la discapacidad, recuperar la independencia y mejorar la calidad de vida posterior al alta^{49, 52-53}.

En cuanto al reacondicionamiento aeróbico, inicialmente debe mantenerse a menos de 3 mets; están recomendados la marcha y el ejercicio con cicloergómetro de miembros superiores/inferiores por 20 minutos, incluyendo ejercicios de equilibrio estático y dinámico. Más adelante, el ejercicio aeróbico progresivo se recomienda aumentarlo a 20-30 minutos, 3-5 veces por semana. Debe tenerse en cuenta en cada sesión la Escala de Calificación del Esfuerzo Percibido de Borg para disnea y fatiga^{49,53}.

Terapia ocupacional

La terapia ocupacional (TO) tiene la posibilidad de intervenir a lo largo del curso de las diferentes enfermedades; en este caso nos centraremos en la infección por Sars-CoV-2, siendo indispensable intervenir en las complicaciones en el paciente críticamente enfermo, por la posible ocurrencia de *delirium* y por los tiempos prolongados de sedación, hospitalización y aislamiento familiar y social⁵⁴.

En las fases aguda y subaguda el objetivo de la TO es el facilitar la participación en las ocupaciones, las rutinas diarias y los roles de la vida de la persona; no obstante, debido al requerimiento ventilatorio y el riesgo de falla ventilatoria en estos pacientes durante estas fases, es importante que el terapeuta ocupacional evalúe el riesgo/beneficio en relación con las funciones de los sistemas respiratorio, nervioso, hematológico e inmune, para realizar intervenciones seguras⁵⁵.

El síndrome post-UCI es usual en este grupo de pacientes; se describe como el conjunto de cambios que experimenta un ser humano postrado en cama por tiempo prolongado y asociado a la limitación del movimiento, lo que origina impactos físicos, cognitivos y

emocionales; se ha descrito que aumenta la morbimortalidad y tiene una relación con el síndrome de estrés posttraumático⁵⁴.

Otra complicación frecuente es la polineuropatía del paciente crítico, condición que influye en la fuerza muscular, prolonga la estancia en UCI y deteriora la funcionalidad a corto, mediano y largo plazos; por tales razones la TO temprana permite disminuir el tiempo de ventilación mecánica y la estancia hospitalaria en UCI, previene deformidades y contracturas en miembros superiores e impacta en la mortalidad, logrando mejorar la calidad de vida de estos pacientes enfocándose en las ABC y las AVD^{54,55}. El *delirium* es frecuente en el paciente crítico donde la TO tiene el fin de realizar medidas no farmacológicas para esta patología, tan sencillas como el permitir la entrada de luz a la unidad, apagar las luces de esta en la noche, recordar al paciente el tiempo, hora y lugar, permitir estímulos visuales como un reloj o una fuente auditiva que impida la desorientación del paciente^{54,56}.

Observar el desempeño de las actividades ocupacionales permite identificar las destrezas y los patrones de ejecución que se ven alterados por la disnea, la fatiga, la disminución de la tolerancia a las actividades; además es clave observar los arcos de movilidad, la fuerza muscular, los patrones motores funcionales e integrales, la coordinación, el equilibrio y los ajustes posturales, todo lo cual permite establecer las estrategias y el enfoque de rehabilitación en la ocupación. Es pertinente evaluar la necesidad del cambio de dominancia, el mantenimiento o mejoramiento sensitivo motor, cognitivo, comunicativo y socioemocional, dentro de las intervenciones a realizar por TO; así mismo, favorecer el posicionamiento en cama, lo que facilita la eliminación de secreciones, la expansión pulmonar y previene las úlceras por presión. Finalmente, la movilización temprana pasiva o activo-asistida de manera gradual de miembros superiores favorece la funcionalidad e impacta en el desempeño de las ABC y AVD^{55,56}. La estimulación sensorial favorece los estados de alertamiento, mejora el proceso

del despertar y disminuye el requerimiento de sedación; esto se logra y modifica mediante la estimulación táctil, cinestésica y olfatoria a través de ABC sencillas y guiadas por el terapeuta, realizando ajustes y entrenamiento de los aditamentos necesarios para la realización de los mismos. La aplicación de presiones profundas aumenta la propiocepción y mejora la interacción con el entorno^{54,55}.

Un campo de interés en TO son las ortésis del miembro superior con las cuales se previenen deformidades a largo plazo en aquellos pacientes con lesión de la motoneurona superior; el uso de elementos de apoyo y adaptaciones previene el edema y las úlceras por presión⁵⁴. En el periodo de tiempo que el paciente disponga de un cuidador, el rol de la TO es su educación, empoderándolo en el proceso terapéutico del paciente, y además orientando las medidas y actividades requeridas durante la recuperación, indicando la necesidad de cambios posturales, transferencias y traslados seguros; se señala que disponer de un cuidador favorece las actividades del ocio, hábitos y rutinas, así como la planificación y preparación de las condiciones de seguridad en el hogar para cuando se obtenga el alta médica^{54,55}. Por último, manejar la ansiedad y prevenir el estrés posttraumático en conjunto con el familiar, incrementa la comprensión de la enfermedad y del proceso de recuperación y su posible impacto en el desarrollo ocupacional; esto se consigue adicionando el uso de tecnologías móviles, libros, cartas y revistas según el interés personal de cada paciente^{54,56}.

En la etapa ambulatoria el objetivo de la TO es potenciar al máximo las capacidades funcionales, estimular las capacidades residuales y compensar el déficit funcional, buscando la mayor autonomía mediante varias estrategias: entrenamiento en las AVD; ocio y tiempo libre; uso de técnicas de conservación energética a fin de incrementar la tolerancia al esfuerzo siguiendo el umbral de fatiga; adaptación de las actividades y tareas; entrenamiento en el uso de férulas y dispositivos de apoyo^{54,56}. De ser necesario el seguimiento deberá llevarse a cabo

mediante teleconsulta debido a la situación actual.

Fonoaudiología

Como se ha descrito, la infección por Sars-CoV-2 puede comprometer el sistema nervioso central; en tal sentido, son frecuentes los trastornos de la deglución, las alteraciones en el gusto, la ausencia del reflejo nauseoso, un tránsito oral ineficiente, disfunción laríngea, debilidad faríngea, disminución de la movilidad lingual, reducción de la coordinación lingual, disminución del ascenso laríngeo, neuropatía glossofaríngea y vagal, entre otros⁵⁷. La videoendoscopia y la manometría de alta resolución son estudios objetivos que permiten recopilar información para el diagnóstico de los diferentes trastornos de la deglución y cuyos resultados permiten orientar la estrategia terapéutica y rehabilitadora⁵⁷⁻⁵⁸.

Aproximadamente, entre 40 y 80 % de los pacientes que requieren ventilación mecánica desarrollan trastornos deglutorios secundarios⁵⁸. El riesgo de disfagia posterior a un cuadro respiratorio severo, además de las repercusiones en el SNC, aún no está claramente descrito para la infección por Sars-CoV-2; sin embargo, se puede extrapolar información en la que el riesgo de disfagia aumenta en relación con varios factores como la edad, intubación y hospitalización prolongadas, y el compromiso neurológico que puede favorecer procesos de debilidad muscular⁵⁷⁻⁵⁹.

Todos los trastornos derivados de la ventilación prolongada y la deglución requieren un manejo rehabilitador por parte del servicio de fonoaudiología, en el que se implementan diferentes técnicas que permiten al paciente recuperar su capacidad deglutoria y fonoarticuladora; entre estas se cuenta la flexión anterior del cuello, inclinaciones laterales de cabeza, cambios en consistencias, apneas antes y durante la deglución con el fin de lograr una deglución segura, asegurar una nutrición efectiva, mejorar la calidad de vida y prevenir complicaciones respiratorias⁵⁹. No se debe olvidar el fortalecimiento

de la musculatura deglutoria y en tal sentido se han descrito diversas técnicas que promueven la funcionalidad de los órganos fonoarticuladores y de la deglución, como son la deglución con agarre de la lengua, el ejercicio de Shaker y la estimulación sensorial eléctrica transcutánea^{57,59}.

Psicopedagogía

Se ha identificado una alta prevalencia de alteraciones en las funciones ejecutivas, en especial el compromiso cognitivo, lo cual también había sido demostrado en reportes previos por infección del virus Zika^{60,61}.

Las funciones ejecutivas son un conjunto de herramientas de ejecución y habilidades cognitivas que permiten el establecimiento del pensamiento estructurado, la asociación de ideas, movimientos y acciones simples para llevar a cabo tareas complejas, planificar y ejecutar objetivos planteados; estas funciones están reguladas a nivel de la corteza prefrontal la cual se puede ver comprometida por los diferentes mecanismos fisiopatológicos asociados a Sars-CoV-2. Los pacientes con compromiso neurológico secundario requieren seguimiento ambulatorio por neuropsicología o terapia ocupacional; ello con el fin de realizar una adecuada evaluación clínica de las funciones ejecutivas a través de diferentes instrumentos como el *Behavioral Assessment of the Dysexecutive Syndrome* (BADS), el test de Stroop, la clasificación de Sandson y Albert, la clasificación de Luria, la prueba de clasificación de tarjetas de Wisconsin (WCTS), el test de fluidez verbal, la torre de Hanoi, el test de estrategias de memoria (TEM), el test de denominación de Boston, el test del reloj, el test de cubos, entre otros⁶¹.

Se debe garantizar la rehabilitación cognitiva de los pacientes convalescientes de la infección por Sars-CoV-2, enfocada en las dificultades individuales, teniendo en cuenta ocupación del paciente, su nivel de escolaridad previo, sus preferencias e intereses; es preciso que el paciente ejerza un rol activo además de garantizar la participación de la familia para el cumplimiento

de los objetivos. Existen intervenciones encaminadas al manejo de la atención, la percepción visual, el lenguaje y la comunicación, la memoria, actividades de la vida diaria, funciones ejecutivas (planeación, control conductual, flexibilidad mental, fluidez), razonamiento lógico y abstracto, que deberán ser aplicadas a discreción del terapeuta^{62,63}.

Protección para pacientes y profesionales

Algunos aspectos específicos de las actividades de rehabilitación pueden ser problemáticos respecto de los objetivos de proteger al personal sanitario y prevenir el aumento de contagios; en ese sentido deben contemplarse diferentes escenarios:

- Aquellos casos que requieren de manera ineludible una interacción cercana y/o prolongada entre paciente y profesional.
- Deficiente comunicación con el paciente debido a dificultades cognitivas, desórdenes de la conciencia o pacientes pediátricos.
- La posibilidad de involucrar a los miembros de familia u otras personas en la rehabilitación del paciente.

Para prevenir y manejar dichas condiciones de manera racional, es preciso implementar una identificación de los casos sintomáticos temprana y preventiva, así como las medias de distanciamiento social, el uso de elementos de protección personal (EPP) y la opción de modalidades alternativas para el cuidado de los pacientes, acciones que deben establecerse y asignarse cuidadosamente en todos los casos^{43,48}.

CONCLUSIONES

Dada la variedad de las manifestaciones clínicas, los mecanismos de acción y la respuesta inmune ante la infección por el nuevo coronavirus en los seres humanos, son com-

plejos el manejo, la detección temprana, la prevención y la disminución de los índices de mortalidad, así como las intervenciones dirigidas a mitigar el compromiso del SNC. El conocimiento de la interacción del Sars-CoV-2 con los receptores de ECA2 ha extendido las posibilidades de compromiso de diferentes sistemas debido a la expresión de este receptor en numerosos tejidos. Al respecto se consideran también las propiedades neurotrópicas del virus, destacando una compleja red de interacción por diferentes vías: neuronales, hematógenas y lesión inmune, entre otras.

Las manifestaciones iniciales en los pacientes son cefalea, mareo, ataxia, alteración del estado de la conciencia, *delirium*, desorientación y convulsiones, lo que sugiere la posibilidad de progreso hacia una encefalopatía. La cefalea es el síntoma neurológico más frecuente y tiene diferentes tipos de presentación asociadas a meningitis, encefalitis viral, tos, de origen tensional —atribuida al uso de la telefonía móvil—, o a la misma hipoxemia inducida por la insuficiencia respiratoria. En cuanto al compromiso del SNC, se ha descrito la invasión directa de las terminaciones del nervio trigémino y la activación trigémino-vascular, así como la tormenta de citoquinas en fases más avanzadas de la enfermedad. El acetaminofén sigue siendo la primera opción en el tratamiento. No se han reportado casos de migraña hasta el momento. Hay escasos reportes de pacientes con compromiso séptico en relación al ataque cerebrovascular, en cuyo caso se considera a la disfunción endotelial desencadenada por la interacción entre el Sars-CoV-2 y los receptores ECA2, como el origen de los altos niveles de fibrinógeno y de dímero D, los cuales favorecen estados de hipercoagulabilidad y microtrombosis con posterior lesión isquémica y alteración cerebrovascular.

Para el diagnóstico de la infección por Sars-CoV-2, existen guías de manejo enfocadas en detectar casos probables y casos confirmados. Una vez confirmado, y en caso de que el paciente presente síntomas o signos que

sugieran compromiso del SNC, se debe considerar que sea secundario a la infección y requiere de estudios orientados como la PCR en líquido cefalorraquídeo, laboratorios séricos o neuroimágenes; sin embargo, es importante resaltar que los hallazgos no son patognomónicos dada la variedad en la presentación clínica.

Todos los profesionales de la salud que estén involucrados en la atención de estos pacientes, deben reconocer el rol fundamental del servicio de rehabilitación respecto del manejo e intervención tempranas. El desarrollo de programas, entornos y atención especializada para satisfacer las necesidades a corto y largo plazo es un objetivo en la especialidad, considerando que las complicaciones derivadas de la infección pueden reducirse mediante la rehabilitación interdisciplinaria continua, con educación al paciente y a la familia para el autocuidado durante y después de la hospitalización. Estos pacientes tendrán un largo camino en su rehabilitación, por lo que asegurar el seguimiento en un entorno ambulatorio, o por medio de teleconsulta, es prioritario.

La actual pandemia ocasionada por un nuevo coronavirus conocido como Sars-CoV-2, ha planteado grandes retos frente al conocimiento del mecanismo de acción, las características clínicas, el tratamiento y la gran diversidad de manifestaciones clínicas. Si bien predomina la afectación cardiopulmonar, se ha descrito el compromiso de otros sistemas como el SNC, razón por la cual el presente artículo busca describir las principales presentaciones clínicas y la afinidad del Sars-CoV-2 por el tejido neuronal, así como el manejo rehabilitador de las principales secuelas neurológicas.

RESPONSABILIDADES ÉTICAS

Protección de personas y animales

Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos

Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado

Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos que puedan identificar a las personas que respondieron la encuesta; así mismo, se contó con la aprobación de los encuestados para divulgar los datos.

FINANCIACIÓN

Ninguna.

CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTORES

Luisa Fernanda Vásquez: participó en la redacción de ACV en pacientes con Covid-19, el abordaje fisioterapéutico; en la búsqueda de información científica relevante y en la organización y redacción final para la elaboración del presente artículo.

Iván Mauricio González: participó en la redacción de los mecanismos de acción del virus en el SNC, la epilepsia por Covid-19 y el abordaje por terapia ocupacional; en la búsqueda de información científica relevante; en la organización y redacción final para la elaboración del presente artículo.

Daniela Parra: participó en la redacción del apartado sobre cefalea por Covid-19, el abordaje fisioterapéutico; en la búsqueda de información científica relevante para la elaboración del presente artículo.

Mónica Liliana Florián: participó en la redacción del apartado sobre encefalopatía por Covid-19, el abordaje por psicopedagogía y fonoaudiología; en la búsqueda de información científica relevante para la elaboración del presente artículo.

Ana María Riveros: participó en la redacción de los mecanismos de acción del virus en el SNC, la epilepsia por Covid-19 y el abordaje por terapia ocupacional; en la búsqueda de información científica relevante para la elaboración del presente artículo.

Laura Ximena García: participó en la redacción de los métodos diagnósticos, el apartado sobre meningitis relacionada al Covid-19 e intervenciones por psicopedagogía y fonoaudiología; en la búsqueda de información científica relevante para la elaboración del presente artículo.

Mariana Catalina Muñoz: participó en la redacción del apartado sobre ACV en pacientes con Covid-19 y el abordaje fisioterapéutico; en la búsqueda de información científica relevante para la elaboración del presente artículo.

Laura Elizabeth McCormick: participó en la redacción de los mecanismos de acción del virus en el SNC, la epilepsia por Covid-19 y el abordaje por terapia ocupacional; en la búsqueda de información científica relevante para la elaboración del presente artículo.

Natalia Jaramillo: participó en la redacción del apartado sobre encefalopatía por Covid-19, el abordaje por psicopedagogía y fonoaudiología; en la búsqueda de información científica relevante para la elaboración del presente artículo.

Lina Paola Guerrero: participó en la redacción del apartado sobre cefalea por Covid-19 y el abordaje fisioterapéutico; en la búsqueda de información científica relevante para la elaboración del presente artículo.

Laura Natalia Flórez: participó en la redacción del apartado sobre mecanismos de acción del virus en el SNC, la epilepsia por Covid-19 y el abordaje por terapia ocupacional; en la búsqueda de información científica relevante.

Sebastián Labrador: participó en la redacción de los métodos diagnósticos, meningitis relacionada con el Covid-19 e intervenciones por psicopedagogía y fonoaudiología; en la búsqueda de información científica relevante para la elaboración del presente artículo.

REFERENCIAS

1. Zhou P, Yang X Lou, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* [Internet]. 2020;579(7798):270-273. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7>
2. Cui J, Li F, Shi ZL. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat Rev Microbiol* [Internet]. 2019;17(3):181-192. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41579-018-0118-9>
3. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with Sars-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med* [Internet]. 2020;8(5):475-481. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30079-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30079-5)
4. Huang X, Wei F, Hu L, Wen L, Chen K. Epidemiology and clinical characteristics of Covid-19. *Arch Iran Med* [Internet]. 2020;23(4):268-271. Disponible en: <http://doi.org/10.34172/aim.2020.09>
5. Anupama N, Kini RD, Vishnu Sharma M, Bhagyalakshmi K, Nayanatara AK, Shetty S, et al. Effect of exercise on oxygen saturation and heart rate in healthy young adults of different body mass index. *Res J Pharm Biol Chem Sci*. 2016;7(5):594-597. Disponible en: <https://manipal.pure.elsevier.com/en/publications/effect-of-exercise-on-oxygen-saturation-and-heart-rate-in-healthy>
6. Baig AM, Khaleeq A, Ali U, Syeda H. Evidence of the Covid-19 Virus Targeting the CNS: Tissue Distribution, Host-Virus Interaction, and Proposed Neurotropic Mechanisms. *ACS Chem Neurosci*. 2020;11(7):995-998. Disponible en: <https://doi.org/10.1021/acscemneuro.0c00122>
7. De Felice FG, Tovar-Moll F, Moll J, Muñoz, DP, Ferrera ST. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (Sars-CoV-2) and the Central Nervous System. *Trends in Neurosciences*, 2020;43(6):355-357. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.1016%2Fj.tins.2020.04.004>
8. Abboud H, Abboud FZ, Kharbouch H, Arkha Y, El Abbadi N, El Ouahabi A. Covid-19 and Sars- Cov-2 infection: pathophysiology and clinical effects on the nervous system. *World Neurosurg*. 2020;140:49-53. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2020.05.193>
9. Ferrarese C, Silani V, Priori A, Galimberti S, Agostoni E, Monaco S, et al. An Italian multicenter retrospective-prospective observational study on neurological manifestations of Covid-19 (NEUROCOVID). *Neurol Sci*. 2020;41:1355-1359. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s10072-020-04450-1>
10. Gheblawi M, Wang K, Viveiros A, Nguyen Q, Zhong J-C, Turner, AJ, et al. Angiotensin-Converting Enzyme 2: Sars-CoV-2 Receptor and Regulator of the Renin-Angiotensin System: Celebrating the 20th Anniversary of the Discovery of ACE2. *Circ Res*. 2020;126(10):1456-1474. Disponible en: <https://doi.org/10.1161/circresaha.120.317015>
11. Ahmad I, Rathore FA. Neurological manifestations and complications of Covid-19: A literature review. *J Clin Neuroscience*. 2020;77:8-12. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2020.05.017>
12. Ng Kee Kwong KC, Mehta PR, Shukla G, Mehta AR. Covid-19, Sars and MERS: A neurological perspective. *J Clin Neuroscience*. 2020;77:13-16. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2020.04.124>
13. Saavedra C. Consenso colombiano de atención, diagnóstico y manejo de la infección por Sars-COV-2/COVID 19 en establecimientos de atención de la salud. Recomendaciones basadas en consenso de expertos e informadas en la evidencia. *Infectio. ACIN*. 2020;24(3):S1. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.22354/in.v24i3.851>

14. Hongn KH, Lee SW, Kim TS, Huh HJ, Lee J, Kim SY, et al. Guidelines for Laboratory Diagnosis of Coronavirus Disease 2019 (Covid-19) in Korea. *Ann Lab Med.* 2020; 40: 351-360. Disponible en: <https://doi.org/10.3343/alm.2020.40.5.351>
15. Chu H, W Chan JF, T Yuen TT, Shuai H, Yuan S, Wang Y, et al. Comparative tropism, replication kinetics, and cell damage profiling of Sars-Co-2 and Sars-CoV with implications for clinical manifestations, transmissibility, and laboratory studies of Covid-19: an observational study. *Lancet Microbe* 2020;1:e14-23. Disponible en: [https://dx.doi.org/10.1016%2FS2666-5247\(20\)30004-5](https://dx.doi.org/10.1016%2FS2666-5247(20)30004-5)
16. Berger JR. Covid-19 and the nervous system. *J Neurovirol.* 2020;26(2):143-148. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s13365-020-00840-5>
17. Scullen T, Keen J, Mathkour M, Dumont AS, Kahn L. Covid-19 associated encephalopathies and cerebrovascular disease: the New Orleans experience. *World Neurosurg.* 2020;S1878-8750(20):31163-3. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2020.05.192>
18. Munhoz RP, Pedrosa JL, Nascimento FA, Almeida SM, Barsottini OG, Cardoso FE, et al. Neurological complications in patients with Sars-CoV-2 infection: a systematic review. *Arq Neuropsiquiatr.* 2020;78(5):290-300. Disponible en: <https://doi.org/10.1590/0004-282x20200051>
19. Hess DC, Eldahshan W, Rutkowski E. Covid-19-Related Stroke. *Transl. Stroke Res.* 2020;11:322-325. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s12975-020-00818-9>
20. Wang J, Hajizadeh N, Moore EE, McIntyre RC, Moore PK, Veress LA, et al. Tissue Plasminogen Activator (tPA) Treatment for Covid-19 Associated Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS): A Case Series. *J Thromb Haemost.* 2020;18(7):1752-1755. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/jth.14828>
21. Avula A, Nalleballe K, Narula N, Sapozhnikov S, Dandu V, Toom S, et al. Covid-19 presenting as stroke. *Brain Behav Immun.* 2020;87:115-119. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.1016%2Fj.bbi.2020.04.077https>
22. Khosravani H, Rajendram P, Notario L, Chapman MG, Menon BK. Protected Code Stroke: Hyperacute Stroke Management During the Coronavirus Disease 2019 (Covid-19) Pandemic. *Stroke.* 2020; 51(6):1891-1895.
23. Li Y, Li M, Wang M, Zhou Y, Chang J, Xian Y, et al. Acute cerebrovascular disease following Covid-19: a single center, retrospective, observational study. *Stroke Vasc Neurol.* 2020;5(3):279-284. Disponible en: <http://doi.org/10.1136/svn-2020-000431>
24. Tsai LK, Hsieh ST, Chang YC. Neurological manifestations in severe acute respiratory syndrome. *Acta Neurol Taiwan.* 2005;14(3): 113-119. PMID: 16252612. Disponible en: http://www.ant-tnsjournal.com/Mag_Files/14-3/14-3_p113.pdf
25. Carod-Artal FJ. Complicaciones neurológicas por coronavirus y Covid-19. *Rev Neurol.* 2020;70(9):311-322. Disponible en: <https://doi.org/10.33588/rn.7009.2020179>
26. Hemphill JC. Disorders of Consciousness in Systemic Diseases. En: A Josephson & Aminoff M, editors. *Aminoff's Neurology and General Medicine.* 5th. ed. Londres: Elsevier-Academic Press; 2014. p. 1243-1261. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/C2012-0-03031-1>
27. Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q, et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients with Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol.* 2020;77(6):683-690. Disponible en: <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.1127>

28. Filatov A, Sharma P, Hindi F, Espinosa PS. Neurological Complications of Coronavirus Disease (Covid-19): Encephalopathy. *Cureus*. 2020;12(3):e7352. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.7759/cureus.7352>
29. Poyiadji N, Shahin G, Noujaim D, Stone M, Patel S, Griffith B. Covid-19-associated Acute Hemorrhagic Necrotizing Encephalopathy: Imaging Features. *Radiology*. 2020;298(2):e119-e120. Disponible en: <https://doi.org/10.1148/radiol.2020201187>
30. Matias-Guiu J, Gomez-Pinedo U, Montero-Escribano P, Gomez-Iglesias P, Porta-Etessam J, Matias-Guiu JA. Should we expect neurological symptoms in the Sars-CoV-2 epidemic? *Neurología (English Edition)*. 2020;35(3):170-175. Disponible en: <http://doi.org/10.1016/j.nrleng.2020.03.002>
31. Barzegar M, Mirmosayyeb O, Ghajarzadeh M, Nehzat N, Vaheb S, Shaygannejad V, et al. Characteristics of Covid-19 disease in multiple sclerosis patients. *Mult Scler Relat Disord*. 2020;45:102276. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.msard.2020.102276>
32. Borges do Nascimento IJ, Cacic N, Abdulazeem HM, Von Groote TC, Jayarajah U, Weerasekera I, et al. Novel coronavirus infection (Covid-19) in humans: A scoping review and meta-analysis. *J Clin Med*. 2020;9(4):941. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/jcm9040941>
33. Zhang X, Cai H, Hu J, Lian J, Gu J, Zhang S, et al. Epidemiological, clinical characteristics of cases of Sars-CoV-2 infection with abnormal imaging findings. *Int J Infect Dis*. 2020;94:81-87. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.040>
34. Chen T, Wu D, Chen H, Yan W, Yang D, Chen G, et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: Retrospective study. *BMJ*. 2020;38(1):1-211. Disponible en: <https://doi.org/10.1136/bmj.m1091>
35. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd. ed. *Cephalalgia*. 2018;38:1-211. Disponible en: <https://doi.org/10.1177/0333102417738202>
36. Belvis R. Headaches During Covid-19: My Clinical Case and Review of the Literature. *Headache*. 2020;60(7):1422-1426. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/head.13841>
37. Bolay H, Gül, A, Baykan B. Covid-19 is a Real Headache!. *Headache*. 2020;60(7)8:1415-1421. doi: <https://doi.org/10.1111/head.13856>
38. Li W, Moore MJ, Vasileva N, Sui J, Wong SK, Berne MA, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the Sars coronavirus. *Nature*. 2003;426:450-454. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/nature02145>
39. MaassenVanDenBrink A, De Vries T, Jan Danser AH. Headache medication and the Covid-19 pandemic. *J Headache Pain*. 2020;21:38. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s10194-020-01106-5>
40. Kuroda N. Epilepsy and Covid-19: Associations and important considerations. *Epilepsy Behav*. 2020;108:107122. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.1016%2Fj.yeb.2020.107122>
41. Ahmad I, Rathore FA. Neurological manifestations and complications of Covid-19: A literature review. *J Clin Neurosci*. 2020;77: 8-12. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.1016%2Fj.jocn.2020.05.017>
42. Boldrini P, Bernetti A, Fiore P. SIMFER Executive Committee, SIMFER Committee for International Affairs. Impact of Covid-19 outbreak on rehabilitation services and Physical and Rehabilitation Medicine (PMR) physicians 'activities in Italy. An official document of the Italian

- PRM Society (SIMFER). *Eur J Phys Rehabil Med.* 2020;56(3):316-318. Disponible en: <https://doi.org/10.23736/s1973-9087.20.06256-5>
43. Phillips M, Turner-Stokes L, Wade D, Walton K, British Society of Rehabilitation Medicine[BSRM]. Rehabilitation in the wake of Covid-19- A phoenix from the ashes [Internet]. Londres: BSRM; 2020;abril 27 [citado 2020 julio 20]. Issue 1. Disponible en: <https://www.bsrn.org.uk/downloads/covid-19bsrmissue1-published-27-4-2020.pdf>
 44. Greenhalgh T, Wherton J, Shaw S, Morrison C. Video consultations for Covid-19. *BMJ.* 2020;368:m998. Disponible en: <https://doi.org/10.1136/bmj.m998>
 45. Barsom EZ, Feenstra TM, Bemelman WA, Bonjer JH, Schijven MP. Coping with Covid-19: scaling up virtual care to standard practice. *Nat Med.* 2020;26(5):632-634. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0845-0h>
 46. Khan F, Amatya B. Medical Rehabilitation in Pandemics: Towards a New Perspective. *J Rehabil Med.* 2020;52(4):jrm00043. Disponible en: <https://doi.org/10.2340/16501977-267>
 47. Carda S, Invernizzi M, Bavikatte G, Bensmail D, Bianchi F, Deltombe T, et al. The role of physical and rehabilitation medicine in the Covid-19 pandemic: The clinician's view. *Ann Phys Rehabil Med.* 2020;abril 18:S1877-0657(20)30076-2. Disponible en: <http://doi.org/10.1016/j.rehab.2020.04.001>
 48. Carda S, Invernizzi M, Bavikatte G, Bensmail D, Bianchi F, Deltombe T, et al. Covid-19 pandemic. What should PMR specialist do? A clinician's perspective. *Eur J Phys Rehabil Med.* 2020;56(4):515-524. Disponible en: <https://doi.org/10.23736/s1973-9087.20.06317-0>
 49. Sheehy LM. Considerations for Postacute Rehabilitation for Survivors of Covid-19. *JMIR Public Health Surveill.* 2020;6(2):e19462. Disponible en: <https://doi.org/10.2196/19462>
 50. Lew H, Oh-Park M, Cifu D. The War on Covid-19 Pandemic: Role of Rehabilitation Professionals and Hospitals. *Am J Phys Med Rehabil.* 2020; 99(7):571-572. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.1097%2FPHM.0000000000001460>
 51. Appleton RTD, Kinsella J, Quasim T. The incidence of intensive care unit-acquired weakness syndromes: A systematic review. *J Intensive Care Soc.* 2015;16(2):126-136. Disponible en: <https://doi.org/10.1177/1751143714563016>
 52. Felten-Barentsz KM, Van Oorsouw R, Klooster E, Koenders N, Driehuis F, Hulzebos EHJ, et al. Recommendations for Hospital-Based Physical Therapists Managing Patients With Covid-19. *Phys Ther.* 2020;100(9):1444-1457. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/ptj/pzaa114>
 53. Iannaccone S, Castellazzi P, Tettamanti A, Houdayer E, Brugliera L, de Blasio F, et al. Role of Rehabilitation Department for Adult Individuals With Covid-19: The Experience of the San Raffaele Hospital of Milan. *Arch Phys Med Rehabil.* 2020;101(9):1656-1661. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2020.05.015>
 54. Acosta M, Ariza M, Arribas A, Blázquez T, Fernández H, Gómez C, et al. Guía clínica de intervención de terapia ocupacional en pacientes con Covid-19 [Internet]. Madrid: Colegio Profesional de Terapeutas Ocupacionales de la Comunidad de Madrid [COPTOCAM]; 2020 [citado 2020 mayo 15]. Disponible en: <https://coptocam.org/wp-content/uploads/2020/05/Guía-clínica-de-TO-covid-19-.pdf>
 55. Díaz EL, Talero P, Faustino MY, Guzmán OB, Rodríguez FE. Lineamientos del Colegio Colombiano de Terapia Ocupacional para la rehabilitación hospitalaria de usuarios con Covid-19. *Rev Ocup Hum.* 2020;20(1):146-62. Disponible en: <https://doi.org/10.25214/25907816.952>

56. Yu P, Wei Q, He C. Early rehabilitation for critically ill patients with COVID-2019: More benefits than risks. *Am J Phys Med Rehabil.* 2020;99(6):468-469. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.1097%2FPHM.0000000000001445h>
57. Aoyagi Y, Ohashi M, Funahashi R, Otaka Y, Saitoh E. Oropharyngeal Dysphagia and aspiration pneumonia following coronavirus disease 2019: A Case report. *Dysphagia.* 2020;35(4):545-548. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.1007%2Fs00455-020-10140-z>
58. Frajkova Z, Tedla M, Tedlova E, Suchankova M, Geneid A. Postintubation dysphagia during Covid-19 Outbreak-Contemporary review. *Dysphagia.* 2020;35(4):549-557. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00455-020-10139-6h>
59. Sará JE, Hernández O, Ramírez LE, Restrepo D. Pacientes con trastorno de la deglución después de ventilación mecánica y traqueostomía, resultados del manejo con terapia deglutoria en UCI: «serie de casos». *Acta Colombiana de Cuidado Intensivo.* 2015;15(3):215-219. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.acci.2015.06.004>
60. Rogers J.P, Chesney E, Oliver D, Pollak T.A, McGuire P, Fusar-Poli P, et al. Psychiatric and neuropsychiatric presentations associated with severe coronavirus infections: a systematic review and meta-analysis with comparison to the Covid-19 pandemic. *Lancet Psychiatry.* 2020;7(7):611-627. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(20\)30203-0](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(20)30203-0)
61. Raper J, Kovacs-Balint Z, Mavigner M, Gumber S, Burke M, Habib J, et al. Long-term alterations in brain and behavior after postnatal Zika virus infection in infant macaques. *Nat Commun.* 2020;11:2534. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41467-020-16320-7>
62. Yubero R. Valoración cognitiva y afectiva en el anciano. En: P Abizanda & L Rodríguez, editores. *Tratado de Medicina Geriátrica.* 2a. ed. Madrid: Elsevier; 2020. p. 342-352. Disponible en: <https://www.elsevier.com/books/tratado-de-medicina-geriatrica/abizanda-soler/978-84-9113-298-1>
63. Cicerone KD, Dahlberg C, Malec JF, Langenbahn D, Felicetti T, Kneipp S, et al. Evidence-based cognitive rehabilitation: updated review of the literature from 1998 through 2002. *Arch Phys Med Rehabil.* 2005;86(8):1681-1692. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2005.03.024>